UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1951-1952 — N° 14

L'influence du traitement par les œstrogènes sur la structure anatomo-pathologique du cancer prostatique

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 16 Novembre 1951

par

Louis VINH-CHI ABEL

né le 2 Septembre 1922 à HUÉ (Centre Viet-Nam)

Élève de l'École Principale du Service de Santé de la Marine et des Troupes Coloniales
Diplômé de Médecine Coloniale
Diplômé de Médecine Aéronautique
Diplômé de Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports

Examinateurs de la Thèse { MM. DARGET, professeur, *Président*
CREYX, professeur
MAYER, professeur
LANGE, professeur agrégé } *Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMMARCELLI FRÈRES
80 bis, Cours de l'Argonne

1951

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1951-1952 — N° 14

L'influence du traitement par les œstrogènes sur la structure anatomo-pathologique du cancer prostatique

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 16 Novembre 1951

par

Louis VINH-CHI ABEL

né le 2 Septembre 1922 à HUÉ (Centre Viet-Nam)

Élève de l'École Principale du Service de Santé de la Marine et des Troupes Coloniales
Diplômé de Médecine Coloniale
Diplômé de Médecine Aéronautique
Diplômé de Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports

Examinateurs de la Thèse { MM. DARGET, professeur, *Président*
CREYX, professeur
MAYER, professeur
LANGE, professeur agrégé } *Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMMARCELLI FRÈRES
80 bis, Cours de l'Argonne

1951

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE

DOYEN : M. PORTMANN. — **ASSESSEUR** : N...

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, MACHEBŒUF, CRUCHET

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	N... / CREYX	Médecine expérimentale	AUBERTIN
Clinique chirurgicale	PAPIN / MASSÉ	Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LOUBAT
Clinique gynécologique	MAGENDIE	Clinique des maladies infectieuses	N...
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY	Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Anatomie	VILLEMIN	Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT
Anatomie générale et histologie	MAYER	Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Hygiène et Clinique de la tuberculose	PIÉCHAUD	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Médecine légale et médecine du travail	DERVILLÉE	Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET
Électroradiologie et Clinique d'électricité médicale	RÉBOUL	Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Chimie	N...	Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Matière médicale	GOLSE	Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Pharmacie	VITTE	Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Physiologie	FABRE	Botanique et cryptogamie	GIRARD
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN	Thérapeutique	BROUSTET
Zoologie et parasitologie	SIGALAS		

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL

MESNARD (Pharmacie)

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. PERRENS (Maladies mentales), DUFOUR (Anatomie), BLANQUET (Physique pharmaceutique)

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

	MM.		MM.
Parasitologie	PAUTRIZEL	Pharmacie (1re section)	R. GOLSE
Physiologie	Mlle ROUGIER	Pharmacie (2e section)	MASQUELIER
Bactériologie	MOUSTARDIER	Pharmacie (3e section)	CAZAUX

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Médecine générale	SARIC / DUBARRY / F.-J. TRAISSAC / BERGOUIGNAN / LENG-LEVY	Ophtalmologie	BESSIERE
		Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
		Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
Chirurgie générale	POUYANNE / LAUMONIER / CHAVANNAZ	Histologie	N...
		Pédiatrie et puériculture	VERGER
		Médecine légale et médecine du travail	L'ÉPÉE
Chimie biologique	N...	Electro-radiologie	LACHAPÈLE
Obstétrique	MAHON / CHASTRUSSE	Odonto-stomatologie	MARONNEAUD
		Urologie	LANGE

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	DUFOUR	Pharmacie galénique	MESNARD
Accouchements	CHASTRUSSE	Organographie et physiologie végétale	TEMPÈRE
Puériculture	VERGER	Chimie biologique	NEUZIL
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI / COUSTOU	Pathologie chirurgicale	LAUMONIER / VILLAR
Anatomie	RIGAUD	Zoologie pharmaceutique	BAILENGER
Chimie minérale	BABIN	Hydrologie pharmaceutique	CAZAUX
Cryptogamie	LAUBIE		

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS PARENTS

A LA MEMOIRE DE MA MERE

Qu'elle daigne recevoir, ici, toute ma reconnaisance et ma profonde piété filiale pour l'amour et les sacrifices qu'elle a consentis pour m'élever et faire de moi un homme.

A MON PERE

Dont le culte de l'honneur et de la droiture est poussé jusqu'au don de sa personne. Qu'il nous plaise de penser que tu survives aux affreuses atrocités des camps de prisonniers.
Mon amour et mon respect.

A MA FEMME

Que ce modeste travail soit un pâle reflet du profond amour que j'ai pour elle. Qu'elle soit heureuse à mes côtés : tel est mon unique souhait.

A MON FILS

Qui est la raison et le bonheur de ma vie, qu'il soit assuré de mon amour.

A MES FRERES ET SŒURS

en particulier à JEAN (commando parachutiste, prisonnier à That-Khé).

Toute mon affection et toute ma tendresse.

A MES BEAUX-PARENTS

Ma reconnaissance.

A MA BELLE-FAMILLE

Mon affection.

A MES COUSINS ET COUSINES DE LA FAMILLE IMPERIALE DU VIET-NAM

A LA MEMOIRE DE M. LÉON SOGNY

Ancien Chef de la Sûreté de l'Annam

A MONSIEUR RENÉ GAUTHIER

Administrateur des Colonies de 1re classe

Toute ma reconnaissance.

A MES AMIS DU VIET-NAM

A MES AMIS DE FRANCE

A MES PROFESSEURS DE L'ECOLE DE SANTE NAVALE ET COLONIALE

A MES CAMARADES DE L'ECOLE DE SANTE NAVALE ET COLONIALE

Mes meilleurs souvenirs et remerciements pour l'accueil sympathique qu'ils ont bien voulu me réserver durant mes années d'Ecole.

A MONSIEUR LE MEDECIN GENERAL

DE 2e CLASSE GALIACY

Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé de la Marine et des Troupes coloniales

Commandeur de la Légion d'Honneur

Croix de Guerre

Médaille de la Résistance

A MONSIEUR LE MEDECIN EN CHEF

DE 1re CLASSE SIMON

Sous-Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé de la Marine et des Troupes Coloniales

Médecin des Hôpitaux maritimes

Officier de la Légion d'Honneur

Officier d'Académie

Médaille d'argent de l'Education physique

A NOS MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX
DE BORDEAUX

Notre profonde gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR LEGER

Médecin des Hôpitaux

Chef des Travaux d'Anatomo-pathologie

Nos remerciements pour ses précieux conseils.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BALLANGER

Chef de Clinique d'Urologie

Ancien Interne des Hôpitaux

A MONSIEUR LE DOCTEUR CHAUVIN

Chef de Clinique Adjoint

Notre gratitude pour les conseils judicieux et l'aide bienveillante qu'ils nous ont toujours prodigués.

A NOS JUGES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE LANGE

Chirurgien des Hôpitaux

MONSIEUR LE PROFESSEUR MAYER

Professeur d'Histologie et d'Embryologie
Officier d'Académie

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CREYX

Professeur de Clinique Médicale
Médecin des Hôpitaux
Officier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre
Officier de l'Instruction Publique

Hommages respectueux.

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR DARGET

Professeur de Clinique des Maladies des voies urinaires
Chirurgien des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur
Croix de guerre
Officier de l'Instruction Publique

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse, et dont la bienveillance et la qualité de l'enseignement ont contribué pour une grande part à notre formation, qu'il veuille accepter nos sentiments respectueux et l'assurance de notre attachement le plus profond.

INTRODUCTION

Pendant longtemps, poser le diagnostic de cancer de la prostate, ce fut prévoir une fin cruelle parce que douloureuse avec toutes ses souffrances atroces et presque toujours soumise aux obligations d'une sonde.

En plus, c'était un arrêt de mort à plus ou moins brève échéance, car les entreprises chirurgicales, quelle que fût la méthode, ont offert plus de déceptions que des raisons de persévérer. Un seul espoir : erreur de diagnostic. Mais là aussi, souvent, désillusions.

Voici, enfin Huggins et Herbst qui, grâce à leurs travaux sur la diminution de l'activité des cellules prostatiques, par suppression de la secrétion androgène (castration) ou par neutralisation de cette secrétion par l'emploi d'hormones œstrogènes, apportent du même coup, une nouveauté thérapeutique tenant du miracle, et un fait dont la portée doctrinale, en biologie et en cancérologie, est immense.

Le traitement par la stilboestrol ne fut appliqué, en France, qu'après la Libération et reçut des spécialistes un accueil enthousiaste. Les résultats obtenus sont des plus encourageants, tant au point de vue clinique que radiologique. Cependant, très peu d'auteurs ont apporté au palmarès de cette découverte un autre succès, qu'est le remaniement anatomo-pathologique de la prostate.

M. le Professeur Darget s'est beaucoup intéressé à cette nouvelle page de la thérapeutique urinaire, et nous lui devons, ici, toute notre reconnaissance d'avoir bien voulu nous confier ce travail.

Nous remercions également, M. le Docteur Léger, Médecin des Hôpitaux, Chef des Travaux d'Anatomo-pathologie, de ses précieux conseils surtout dans ce domaine délicat qu'est l'histologie.

Notre reconnaissance va également vers M. le Docteur Ballanger, Chef de clinique d'Urologie, pour les inestimables observations, qu'il a eu l'amabilité de nous communiquer, et pour ses directives bienveillantes.

Que M. le Docteur Chauvin, Chef de clinique adjoint, trouve en ces lignes nos remerciements pour les documents qu'il a bien voulu gracieusement nous prêter.

Nous remercions la Clinique de Dermatologie, en particulier, M. le Professeur Le Coulant, Chef de Laboratoire, pour ses services de micro-photographie.

LE TRAITEMENT DU CANCER DE LA PROSTATE AVANT L'HORMONOTHERAPIE

Avant de passer en revue les différents traitements proposés jusqu'ici aux cancéreux prostatiques, une question se pose :

« Pourquoi le Cancer de la prostate est-il un cancer de traitement si difficile et si décevant ? »

Pour trois raisons au moins :

1° D'abord, parce que le diagnostic est fréquemment tardif. Certains malades attendent trop longtemps pour aller consulter le médecin, ou encore, ils passent de praticien en praticien, suivent différents traitements médicaux sans succès, avant d'arriver au spécialiste. Parfois, c'est une métastase pelvi-rachidienne qui ouvre la scène et attire alors l'attention du malade. A ce moment, le cancer a déjà longtemps évolué et dépassé largement l'heure d'un acte curatif quelconque. D'autrefois, le néoplasme évolue à bas bruit, et est une découverte d'examen histologique, chez un malade traité jusqu'ici pour prostatique chronique. Enfin, coexiste-t-il un adénome ? S'agit-il d'une adénomite ? La prostate est petite et de consistance irrégulière, ne s'agit-il pas d'une prostatite ou d'une lithiase ? Tout cela laisse passer l'heure où le traitement aurait quelque chance de succès.

2° Ensuite parce que l'affinité du cancer prostatique n'est pas seulement osseuse mais lymphatique.

Cancer ostéophile et lymphophile, il présente souvent une adénopathie satellite située hors de l'aire opératoire habituelle. D'où, malgré la perfection de l'exérèse locale et malgré l'habileté du chirurgien, l'évolution est tout entière soumise à la présence ou à l'absence de ganglions envahis et cela, malgré, la radiothérapie post-opératoire. (R. Couvelaire).

Ainsi, peu à peu, à un stade plus avancé de la maladie, la vessie, les tissus du petit bassin sont envahis à leur tour et la carcinose prostato-pelvienne est constituée.

3° Enfin, parce que « la prostate est moins une glande qu'un carrefour » et d'exérèse non facile à réaliser.

Si on considère sa situation, sous le trigone vésical, autour de l'urèthre et des voies spermatiques terminales, tout près contre le rectum, on mesure alors toute la difficulté de son extirpation.

Cependant, devant de pareils obstacles, les chirurgiens ne s'avouent pas vaincus. Et en absence de tout autre traitement, toutes les audaces chirurgicales étaient admises et même justifiées.

La première méthode est l'ablation transvésicale. Elle est née des observations prouvant la fréquence de la dégénérescence des adénomes. Alors pourquoi ne pas y appliquer le même traitement des adénomes ? Ensuite, une fois la vue donnée sur la prostate et si une induration dépasse le cadre de la glande, on n'a qu'à élargir l'exérèse, passer au large. Cette méthode logique, au premier abord, compte malheureusement plus de déboires que de succès durables. «Elle avoisine plus de l'arrachement que de la dissection et cela non sans gravité » a précisé Couvelaire. Elle laisse en place la coque prostatique. Or, le cancer de la coque est plus fréquent que le cancer de l'adénome. D'où échec des résultats éloignés en prévision.

Alors vint le temps des exérèses larges, mieux réglées. Deux voies s'offraient : la transvésicale et la périnéale.

Toutes les deux furent employées avec des résultats médiocres, d'ailleurs. A Paris, sous l'impulsion de MARION, on pratiquait l'ablation simultanée de la glande et des vésicules séminales à travers la vessie. La mortalité opératoire est inférieure à 10 %, mais les longues survies ne sont pas réalisées.

En Amérique avec YOUNG, à Lyon avec GAYET, la voie périnéale est à l'honneur. Cependant, YOUNG malgré sa longue carrière au cours de laquelle il a observé un grand nombre de cancers prostatiques, n'a trouvé que 34 fois l'occasion d'appliquer cette opération. D'ailleurs, après 5 ans, il compte 8 survivants.

L'échec ici est prévisible, car l'aire ganglionnaire n'est pas attaquée.

Les échecs des traitements à prétention curative ont, par contre, favorisé l'épanouissement des méthodes palliatives. Ce fut l'heure de la cystotomie sus-pubienne. Mais bien vite malades et opérateurs comprirent ses inconvénients :

Le malade, parce que tout simplement il continue à souffrir et quelquefois davantage et parce qu'il doit « supporter l'inconfort d'un drainage hypogastrique ».

« L'opérateur, parce qu'il est gêné devant le malade « qui lui réclame le second temps libérateur et qu'il faut « user de beaucoup d'astuce pour faire patienter celui « qui se croit porteur d'un adénome banal ». Aussi COU- « VELAIRE n'a-t-il pas hésité à ajouter que : « la cystotomie « à l'usage devint un tel pis-aller que les sages en vinrent « à l'abstention pure et simple. L'ouverture de la vessie « fut légitimement reculée au stade terminal de dysurie « extrême ».

Devant un tel état de chose, on a abandonné cette noble ambition de guérir pour rechercher plus modestement à prolonger la vie des cancéreux prostatiques en essayant

de leur offrir « une survie moins inconfortable que celle fournie par la sonde ». (J. Cibert).

C'est l'avènement de la résection endoscopique. Ses indications sont précises : efficacité contre la dysurie, la rétention chronique incomplète, la rétention avec distension, imminence de rétention complète.

Elle est destinée plus particulièrement au cancer prostatique rétractile « à forme de squirrhe, la ficelle scléreuse qui étrangle le col et le rend rigide » cancer dysectasiant de Cibert.

Les résultats semblent être heureux d'après une statistique de Denis, de Mâcon, sur 125 cas.

Elle présente l'avantage de ne pas exclure la possibilité de radiumthérapie associée (Fey) et c'est elle qui « per« met l'utilisation optima de la survie que laisse la tu« meur ». (J. Gibert).

Le cancer de la prostate n'est pas cependant uniquement attaqué par le bistouri. Les agents physiques sont également mobilisés dans la lutte contre ce mal. Ils portent en eux des espoirs nouveaux. Leur utilisation est des plus larges et des plus variables.

Voyons les effets de la radiothérapie. Pour mieux les illustrer, nous citons, ici, quelques chiffres donnés par Sven Hultberg, de Stockholm.

Sur 70 malades traités par la radiothérapie seule, utilisant quatre portes d'entrée, parfois un champ périnéal avec des doses de 450 à 500 r. par séance quotidienne :

13 % survivent plus de 3 ans;

1,4 % survivent plus de 5 ans.

Sur 107 malades inopérables et traités uniquement par les radiations :

16 % des cas survivent plus de 3 ans.

5,5 % des cas survivent plus de 5 ans.

Richard G. s'exprime ainsi en parlant de la roentgen-

curiethérapie : « Ce n'est pas par les agents physiques qu'il « faut chercher la solution du traitement du cancer de la « prostate ».

Cependant, le Professeur DARGET a une tout autre opinion. Si la plupart des auteurs condamnent formellement l'emploi du radium, d'autres, comme NITCH de Londres, CHAUVIN de Marseille, et le Professeur DARGET, lui-même, le recommandent au contraire, seul ou associé comme nous le verrons à l'hormonothérapie.

Aux Etats-Unis, en France, le traitement complémentaire est une prostatectomie élargie. Du radium dans le cancer prostatique, il n'en est guère question aux Etats-Unis. En France, il ne compte pas beaucoup d'adeptes en dehors de CHAUVIN et du Professeur DARGET.

Jusqu'ici, le radium n'a pas guéri dans beaucoup de cas, c'est que sa répartition exacte dans une tumeur prostatique est difficile. Avec une expérience comportant 150 cas traités par le radium, le Professeur DARGET a indiqué ainsi les différentes voies utilisées :

a) « La voie haute transvésical avec implantation d'ai-
« guilles de radium sur le relief vésical du néoplasme
« ou avec mise en place exacte de deux tubes de 10 mg.
« de Ra-élem., dans un drain protecteur, dans l'urèthe
« prostatique au ras du col vésical, la vessie étant drai-
« née par une cystostomie pendant 4 ou 5 semaines
« pour laisser les lésions urèthrales se cicatriser... »

b) « La voie basse périnéale après périnéotomie pré-
« anale ». « Les aiguilles de radium de 3 mg. de Ra-
« élem. sont réparties dans toute la tumeur prostati-
« que à 1,5 cm. les unes des autres ».

c) A côté de ces deux voies précises d'application, il mentionne une voie accessoire, un peu aveugle, c'est la voie uréthrale utilisant une sonde porte-radium.

Les résultats sont dans l'ensemble heureux et l'auteur conclut : « L'inocuité du traitement, la faible mortalité,

« les résultats obtenus, constituent un encouragement évi-
« dent à recourir à ce mode de traitement ».

Se basant sur le même principe de la radiumsensibilité du néoplasme de la prostate, DUVERGEY et REBOUL ont proposé de modifier la voie d'application du Professeur DARGET, en employant la voie extravésicale de MILLIN. Toutefois, des difficultés possibles dans l'ablation des aiguilles nous font préférer la voie périnéale.

Tel était l'état thérapeutique, en général décevant, du cancer de la prostate avant cette sensationnelle découverte qui nous vient d'outre-atlantique, qu'est l'hormonothérapie par les œstrogènes de synthèse. Elle permet ainsi aux traitements complémentaires (chirurgie, radium) de mieux attaquer la tumeur prostatique redevenue normale dans sa morphologie externe et d'augmenter considérablement les chances de succès.

HISTORIQUE DU TRAITEMENT HORMONAL

Les premières recherches remontaient à Harvey qui avait déjà noté que les testicules du hérisson s'atrophient pendant l'hivernage et que, pareillement, la prostate diminue de volume. Il a, en outre, remarqué que la prostate des taureaux castrés étaient beaucoup plus petite que celle des taureaux entiers.

La même observation fut faite par White, sur le chien (1893) et à deux années d'intervalle, le même Harvey obtint par la castration, des résultats favorables dans les adénomes de la prostate. La diminution de volume de la prostate des chiens, consécutive à la castration, fut successivement confirmée par d'autres, tels Ellewood, Schlotthawer (1936).

L'action des substances œstrogènes sur la prostate fut démontrée, par plusieurs auteurs, chez les souris et les rats. La diminution de volume de la prostate est à peu près comme après la castration. Et les modifications apportées à la glande prostatique par des injections de substances œstrogènes sont par contre annulées par des injections simultanées de substances androgènes ainsi qu'il fut remarqué sur les souris par Harsch, Wells (1939), Rusch (1932), sur les rats par Korenchewsky et Dennison (1935) et enfin sur les singes par Zuckermann (1936) et Sandys (1939).

Sur les bases de ces données. HUGGINS et CLARK firent leurs expériences qui ont constitué le point de départ du traitement hormonal. Ils ont montré :

a) que l'administration d'hormones mâles aux chiens provoque une accentuation d'hypertrophie prostatique préexistante;

b) et qu'au contraire cette augmentation de volume n'était pas obtenue quand la castration et l'injection d'œstrogènes avaient été pratiquées dans le même temps.

L'hormone utilisée était le stilboestrol.

De cette même année, CLARK et VIETZ avaient montré que l'épithélium de la prostate adulte, qu'il soit normal, hyperplasique ou mâlin, régresse dans son développement et dans son activité, quand les hormones androgènes sont considérablement réduites, soit par la castration, soit par l'administration d'œstrogènes, lesquels inhibent l'action des premières.

En 1941, HERBST, appliquant cette hormonothérapie à quatre de ses malades porteurs de cancers de la prostate, constatait que l'administration du di-éthyl-stilboestrol amenait une diminution des douleurs telle que les malades se dispensaient des dons de la morphine. De plus, le résidu vésical diminuait fortement, la dysurie et la nycturie régressaient.

Puis, HODGES et HUGGINS montraient la baisse des phosphatases acides chez les malades traitées par les œstrogènes, alors que l'administration de testostérone chez eux augmente l'activité phosphatasique du sang. Ainsi, cette phosphatasémie apparaît comme le premier test d'activité hormonale et thérapeutique dans le cancer de la prostate.

L'année 1942 voyait suivre une série d'applications heureuses de cette nouvelle thérapeutique. Et les observations, toujours américaines, se multipliaient.

W. M. Kearns rapporte les succès qu'il a obtenus des 37 cas traités par le di-éthyl-stilboestrol. Les résultats, tant locauxque généraux, ont également été satisfaisants, et les métastases se sont nettement améliorées en 4 ou 5 mois. Il préfèrent nettement les œstrogènes à la castration.

Nesbit et Cummings, étudiant 75 cas de cancers prostatiques suivis pendant plus de 36 mois, signalent les mêmes succès éclatants. Certains de ces malades présentaient des douleurs attroces avec cachexie d'un stade déjà très avancé et les autres des métastases osseuses. Pourtant, dans un grand nombre de cas, de magnifiques améliorations ont été obtenues à tel point qu'ils ont retrouvé une vie quasi-normale.

Cependant, l'ombre d'un désenchantement commençait à poindre, car quelques-uns de ces malades après les améliorations du début, ont vu, au bout d'un temps variable, récidiver leurs symptômes qui deviennent alors irréductibles.

Gutman insistait aussi sur ces « échecs à retardement », sur lesquels le traitement reste absolument sans action.

Kahle, Ogden et Getzof ont donné du di-éthyl-stilboestrol en injections intra-musculaires aux doses totales de 503 mg. en 6 mois chez 7 cancéreux prostatiques. Succès dans tous les cas, aussi bien sur le volume de la prostate que sur l'état général et sur les métastases osseuses.

Heckel et Kretschmer, d'une part, Schenken, Burns et Kahle, de l'autre, ont les premiers pratiqué en série des biopsies au cours du traitement hormonal. Ils ont pu ainsi suivre l'évolution histologique du cancer sous l'influence des œstrogènes. Nous en ferons un large développement ultérieur.

En 1943, Huggins démontrait le rôle primordial des hormones mâles et des phosphatases ainsi que leur relation réciproque dans le cancer de la prostate.

Clark et Vietz relataient les effets heureux du di-éthyl-

stilboestrol sur les symptômes neurologiques du cancer de la prostate.

L'année 1944, juste après la Libération, qui a permis la reprise des échanges scientifiques avec les pays d'Outre-Atlantique, a vu les chercheurs français se lancer dans cette nouvelle page thérapeutique urinaire. Et sans tarder, des travaux français sur la question, faisaient leur apparition.

Le Professeur Darget s'intéressait, le premier, à la question et a pu, déjà à cette époque, réunir dans son service, un important dossier de malades cancéreux prostatiques traités par le stilboestrol. Il a fait paraître dans le Journal d'Urologie, mars 1944, un article concernant « le traitement actuel du cancer de la prostate ».

Gouverneur et Dufour ont publié « Quelques réflexions sur le traitement du cancer de la prostate », et Dossot en fait l'objet d'une intéressante étude.

Patoir, en parlant du traitement moderne de l'hypertrophie de la prostate, n'a pas oublié de mentionner les hormones femelles.

En Belgique, « les conditions nécessaires pour avoir des chances de succès dans le traitement hormonal du cancer de la prostate », ont été étudiées par Decoux.

Fergusson, en Angleterre, rapportait des observations de cancéreux prostatiques traités avec succès par le stilboestrol.

L'année 1945, a montré un grand essor de travaux français dont beaucoup commençaient à apporter au palmarès de cette nouvelle thérapeutique, le fruit de leurs expériences personnelles. Ainsi, Palazzoli rapportant deux cas personnels, dont un présentait des métastases osseuses multiples, affirmait la valeur de l'hormonothérapie qui produit de « véritables résurrections » mais non une guérison définitive.

De Gennes et Laroche ont fait, dans la « Presse Médicale », un exposé du nouveau traitement hormonal, de ce qu'on pouvait attendre de lui, et leurs conclusions, bien qu'empreintes de prudence, ne furent pas moins optimistes et pleines d'espoir.

Durant les années 1946-47-48, les urologues français ont étudié cette hormonothérapie sous tous les angles.

C'est en 1949, ayant plus de recul pour juger l'action des œstrogènes, sur un bon nombre de cancéreux prostatiques, que Cibert a soumis au Congrès de Médecine de Genève (1-10-49), la première importante statistique françaises sur 222 cas.

L'année suivante, Fey et Lang ont également présenté leurs statistiques comportant 150 observations personnelles. Les impressions et conclusions tirées de ces deux statistiques sont les mêmes.

Pendant ce temps, Nesbitt et Baum, sur 1.818 cas de cancéreux prostatiques soumis au traitement hormonal, ont montré une survie beaucoup plus longue et plus fréquente, à savoir de 3 à 5 ans.

Enfin, tout dernièrement, dans le « Journal d'Urologie » février 1951, le Professeur Darget a donné ses propres impressions sur le traitement hormonal : efficacité dans la majorité des cas, mais malgré la régression clinique du cancer, il y a persistance de cellules néoplasiques dans les copeaux de résection. Il signale, par ailleurs, la difficulté et même l'impossibilité de confirmer la diagnostic chez un malade qui a déjà reçu les œstrogènes souvent sans certitude de cancer et l'inconvénient thérapeutique et pronostique qui en découle. Il exprime les désavantages d'une hormonothérapie souvent prescrite à l'aveugle et de manière intempestive. Il a même suggéré la mise en circulation des fiches personnelles chez les malades, fiches où

tout traitement hormonal doit être inscrit, afin de mieux se guider entre confrères.

La génèse du traitement hormonal du cancer de la prostate étant ainsi posée et connue, voyons sur quel principe il se base.

LE TRAITEMENT PAR LES OESTROGENES

I. — Principe

Il paraît paradoxal au premier abord de parler d'hormones dans le traitement du cancer. En effet, il est bien établi et prouvé expérimentalement que certaines hormones interviennent dans la cancérogenèse.

Les hormones telles : progestérone, testostérone, et désoxycorticostérone, rentrent dans le groupe des stéroïdes. Or, chacun sait que les proliférations et les croissances cellulaires atypiques, sont en rapport avec un trouble de l'équilibre des stéroïdes. L'exemple classique est donné par LACASSAGNE qui avait provoqué l'apparition d'adénocarcinomes mammaires chez la souris traitée avec le diéthyl-stilboestrol.

Mais actuellement, les faits ont parlé, et les résultats du traitement par les œstrogènes, dans un grand nombre de cas de cancéreux prostatiques, ont tenu du prodige. Aussi, de grandes espérances sont-elles fondées, à juste titre, sur cette nouvelle page, non seulement de la thérapeutique, mais également de la cancérogénèse.

Les bases de cette nouvelle méthode sont d'ordre biochimique. Elles reposent sur des constatations faites dans le métabolisme d'une enzyme déphosphorisante : la phosphatase acide (ALBEAUX-FERNET).

1° Constatation d'ordre chimique :

A l'état normal, la prostate contient d'importantes quantités de phosphatase acide : 500 à 2.500 unités/gr. Cette

enzyme est élaborée par les cellules épithéliales de la glande. Sa production est en rapport avec l'activité androgène (Huggins, Scott et Hodges, 1942).

Chez les cancéreux prostatiques, ce taux peut atteindre des proportions considérables, Ainsi, il a passé de 3 u. (chiffre normal : 0,5 u. à 3 u.) à 500 fois plus. Et cette élévation est d'autant plus accentuée que l'état général est affaibli et que les métastases ont gagné d'étendue.

2° Constatations expérimentales (Huggins et Hodges).

Elles n'en sont pas moins convaincantes. Dans le cancer de la prostate, le taux de la phosphatase acide du sérum est augmenté par l'administration répétée d'androgène. Il est diminué par la castration double ou par l'administration d'œstrogènes.

Certes, actuellement, la question de phosphatasémie est moins importante et souffre beaucoup d'exceptions, mais cela n'empêche pas qu'elle a servi de base à une thérapeutique aussi révolutionnaire.

Le but du traitement consiste donc à neutraliser les hormones mâles, à freiner leur production.

La première idée qui se présente tout naturellement à l'esprit serait la castration. D'autant plus que Huggins a montré que la castration fait diminuer la hauteur des cellules épithéliales anormales de la prostate et que par contre, l'administration d'hormones mâles provoque une hypertrophie. Or, la castration est une mutilation et au point de vue psychologique, elle provoque de fâcheux effets chez les malades.

On a alors détourné la question, en pratiquant simplement une ouverture de l'albuginée suivie d'exérèse du tissu testiculaire et en laissant dans le scrotum un petit moignon. Cependant, la castration ne saurait être considérée comme radicale, cas les testicules ne sont pas les seuls producteurs des hormones androgènes. On sait que

d'autres tissus, la cortico-surrénale par exemple, se partagent cette secrétion.

C'est pourquoi l'utilisation d'hormones antagonistes paraît être un moyen plus sûr et plus efficace pour inhiber l'hyperandrogénie, laquelle est rendue responsable de l'hyperplasie prostatique.

En effet, L. Michon a bien fait remarquer que les œstrogènes paraissent réussi là où la castration échoue, étant donné que leur action frappe tous les centres producteurs d'hormones androgènes aussi bien principal que secondaires.

II. — **Posologie**

On a d'abord employé la folliculine qui s'est montrée vite peu active et a été rapidement abandonnée. Le produit actuellement le plus utilisé est le di-éthyl-stilboestrol découvert par Dodds, Goldberg, Lawson et Robinson à partir de l'anol. A côté du stilboestrol sont également isolés l'hexoestrol et le dienoestrol dont l'action est peu différente du premier. La voie habituelle de cette hormonothérapie est « *per os* ». Cependant, pour intensifier l'action du médicament ou pour éviter les intolérances observées assez souvent par la voie digestive, on recourt au distilbène injectable. D'ailleurs, l'absorption par voie buccale ne peut-être complète (Huguenin et Fauvet).

Beaucoup d'auteurs ont eu des succès avec des injections quotidiennes d'œstrogènes.

Enfin, Gilbert et Dreyfus préconisent l'emploi d'hormones en implant, chez les malades au moment de la cure d'entretien.

Le traitement par le stilboestrol comporte une règle essentielle qui paraît à tous les auteurs un facteur essentiel des résultats : *celle d'astreindre le malade à une continuité absolue du traitement.*

Lang a insisté sur le fait que toute cessation du traitement est suivie d'une extension en « coup de fouet » du néoplasme.

« On ne doit jamais supprimer le médicament, ne serait-ce que réduire la posologie à 1 ou 1/2 mg. par jour », a-t-il ajouté.

Avant, on se contentait de faibles doses de 1 à 10 mg. par jour. Actuellement, la tendance va non aux grosses doses de certains auteurs américains, mais aux doses moyennes.

Voici le schéma thérapeutique que préconise Lang :

Le traitement doit être fait de cure d'assaut et de cure d'entretien.

a) *Cure d'assaut :*

On attaque avec des doses allant de 20 à 40 mg. pendant 15 jours à 1 mois. Nos malades ont reçu 40 mg. par jour pendant une période allant jusqu'à 2 mois.

b) *Cure d'entretien :*

« Elle ne doit pas répondre à une formule standard, mais doit être relativement souple, tenant compte du cas clinique et des résultats donnés ».

En moyenne, les doses d'entretien sont inférieures à 15 mg. par jour et les doses habituelles sont de 5 à 10 mg.

La cure d'entretien doit tenir compte également de l'état général et local, de la présence ou non de métastases, et des réactions personnelles du sujet, à savoir les réactions mammaires et testiculo-génitales.

Tout cela manque de précision, et à juste titre, le Professeur Darget et Tortigue ont basé la posologie sur la courbe d'élimination des androgènes. Ils ont pu établir ainsi que la dose nécessaire et suffisante, oscillait autour de 30 mg. par jour.

Mais les difficultés de l'hormonothérapie ne s'arrêtent pas seulement aux posologies; et souvent se pose la

question de nouvelles cures d'assaut. Celles-ci sont en effet indispensables quand les signes locaux résistent au traitement ou en cas de reprise de phénomènes locaux. Elles compensent l'usure de la cure initiale par un accroissement de la dose, allant jusqu'à 80 ou 100 mg. par jour.

Les succès sont malheureusement loin d'être constants, comme a remarqué Lang. Alors, on remplace, en cas d'échec, ces nouvelles cures d'assaut, soit par un changement d'œstrogène à la période terminale, soit par la castration.

En résumé, la posologie varie suivant l'individu et pose actuellement un problème des plus délicats. Le jour où elle sera exactement fixée, on assistera à une plus grande majorité de succès.

III. — **Incidents**

Cette hormonothérapie ne se fait pas sans quelques incidents, lesquels d'ailleurs servent également de tests d'action des œstrogènes et de réponse favorable du malade au médicament.

Nous ne faisons que les citer brièvement.

1° *Morphologie féminine.*

L'obésité atteint le thorax et surtout les hanches avec augmentation de poids allant jusqu'à 18 kg., chez un des malades de Huguenin et Fauvet.

2° *Réaction mammaire.*

Les seins sont le siège de modifications importantes. Le prurit mammaire, la sensibilité du mammelon sont des signes précoces précédant de quelques jours l'hyperpigmentation de l'aréole et de plusieurs semaines le gonflement des seins. Celui-ci peut-être dû à l'hypertrophie de la glande mammaire nettement perceptible ou aussi à l'hypertrophie graisseuse importante, noyant la glande modérément augmentée de volume.

Moore, Waltenberg et Rose ont suivi un cas de gynécomastie traité avec 17 mg. de stilboestrol par jour et ont observé, au moyen de biopsies successives qu'il y a prolifération des cellules glandulaires jusqu'à 15 fois leur volume. En même temps, un tissu conjonctif se développe, s'infiltre d'œdème et de dépôts graisseux. La vascularisation est plus intense.

Ces modifications restent souvent bénignes et très exceptionnellement on assiste à une transformation néoplasique. Le Professeur Darget, Seaman, Connolly ont signalé l'apparition d'un épithélioma du sein, chez un de leurs malades traités par les œstrogènes. Mais en général, les douleurs mammaires, quelquefois assez violentes, font déjà suspendre le traitement

3° *Réaction testiculaire.*

Le testicule peut aussi subir de profondes modifications sous l'influence des œstrogènes. Cette influence se traduit par un rapetissement qui fut observé par tous les auteurs dans une proportion variable entre 1/3 et 1/5 des cas ainsi traités.

Wattenberg et Rose affirment qu'au rapetissement et au ramollissement du testicule correspond une diminution de l'activité des cellules interstitielles et pour cela, une petite dose d'œstrogène suffit comme traitement d'entretien. Ils ont observé dans le testicule d'un malade traité pendant 34 jours avec 6 mg. de stilboestrol par jour, un épaississement fibreux de la paroi propre des canalicules et un arrêt presque complet de la spermatogénèse.

Cox a, en outre, observé une dégénérescence du parenchyme testiculaire, tandis que Fergusson assure que dans ce cas, l'aspect histologique du testicule ne diffère pas de celui du testicule sénile.

Musiani, chez 5 malades, a mis en évidence un œdème des espaces intracanaliculaires avec réduction et atrophie des cellules interstitielles.

Il est à remarquer que chez les malades ainsi traités, l'apétit sexuel a disparu.

En conclusion, un fait important est à noter : il n'y a pas de parallélisme entre l'importance de ces réactions endocriniennes et la dose utile d'œstrogènes employée (dose qui produit l'amélioration clinique). En plus, ces réactions peuvent s'observer en cas d'échec ou rester frustes en cas de succès.

D'autres effets hormonaux d'importance moindre sont également à noter : hyperpigmentation de la face inférieure du pénis, du raphé scrotal, de la ligne brune ombilicale comme chez les femmes enceintes et même des cicatrices de l'abdomen.

En dehors de ces effets endocriniens, les œstrogènes provoquent quelques troubles d'intolérance :

— troubles digestifs : anorexie, vomissements, nausées;

— troubles nerveux : nervosisme, bouffées de chaleur, vertiges, qui, d'après Fergusson, sont les signes des catastrophes cérébrales chez les sujets âgés.

Cependant, ces incidents sont minimes et en aucun cas ils ne doivent empêcher les malades de profiter d'un si merveilleux traitement.

***

Telle est la question du traitement hormonal du cancer de la prostate. Nous avons essayé de résumer aussi clairement que possible la question de la posologie et des incidents.

Mais en matière de thérapeutique et, en conséquence, en médecine tout court, ce sont les résultats pratiques qui comptent. Aussi est-il tout à fait normal que chacun de nous se demande avec impatience et anxiété mêlée d'espoir quels sont les prodiges accomplis par ce nouveau traitement, afin de pouvoir crier triomphe.

Ces résultats, dans l'ensemble, il faut bien avouer, sont très honorables. Nous ne faisons, ici, que signaler cette opinion admise par tous les auteurs, à savoir que la thérapeutique hormonale a changé complètement les derniers jours des cancéreux prostatiques, non seulement en les prolongeant, mais surtout en les rendant agréables, quasi normaux. C'est déjà beaucoup, quand on pense, qu'autrefois, ces êtres passaient le reste de leur vie dans des souffrances affreuses ou dans la cachexie.

Or, toute guérison exige deux tests : clinique et anatomo-pathologique.

La guérison clinique est reconnue. Les dernières statistiques de Lang et de Cibert ont montré une majorité de cas où cette guérison ne fait plus l'ombre d'aucun doute. La question la plus épineuse est celle de la guérison anatomique qui reste à prouver.

Certes, loin de nous cette prétention, de trancher, ici, une question si délicate, qui demande une étude approfondie et étendue sur des centaines de malades.

Nous envisagerons, dans les chapitres suivants, successivement l'influence du traitement sur le volume et la consistance de la prostate (morphologie externe) et enfin, sur la structure anatomo-pathologique.

INFLUENCE DU TRAITEMENT PAR LES OESTROGENES SUR LA MORPHOLOGIE EXTERNE DE LA PROSTATE

L'examen clinique de la prostate est principalement basé sur deux moyens d'investigation : le toucher rectal et l'uréthrographie.

I. — Place du toucher rectal dans le cancer de la prostate

Nul n'a besoin de rappeler l'importance que présente le toucher rectal en pratique médicale courante. Non seulement nous avons, là, un moyen d'investigation pour poser un diagnostic, mais aussi un moyen d'appréciation pour évaluer l'effet d'un traitement ou l'évolution de l'affection livrée à elle-même. Le toucher rectal représente un geste primordial pour le médecin, avant de s'arrêter sur un diagnostic quelconque concernant la prostate et en particulier le néoplasme.

Il nous révèle qu'à l'état normal, la glande prostatique est comparable à une châtaigne moyenne partagée symétriquement en deux lobes par un sillon médian. Ce sillon est un point de repère important, car il disparaît dans l'hypertrophie et est souvent modifié dans l'épithélioma glandulaire. Le doigt, en suivant le pourtour de la glande, rencontre ainsi le sillon périphérique, lequel nous révèle le volume et nous permet d'apprécier si la prostate est libre ou adhérée aux organes voisins.

La consistance de la prostate révélée par la palpation des lobes est aussi capitale à savoir que son volume. Ainsi

une dureté ligneuse de la prostate fait pencher le diagnostic vers celui d'un cancer.

Mais il n'en est pas toujours facile. Le Professeur DARGET et FEY nous font remarquer, combien il est délicat de trancher avec certitude le diagnostic entre un cancer et une prostatite chronique, tant ils présentent de similitude pour le doigt rectal. Nous avons heureusement le moyen par l'épreuve du traitement (agents physiques, antibiotiques) et par l'uréthrographie, d'écarter beaucoup plus facilement qu'on ne l'a dit le diagnostic de prostatite chronique.

Le Professeur DARGET conseille du reste que désormais, on ne doit pas hésiter devant le moindre doute à recourir à la biopsie. D'ailleurs, la biopsie par résection endoscopique ne vient que trop souvent confirmer le doute émis.

Küss considère également que le diagnostic du cancer de la prostate au début ne peut et ne doit pas se faire par le seul toucher rectal. Il est impossible, d'après l'auteur, qu'un doigt rectal, même le mieux averti, puisse trancher sans hésitation une prostatite d'une lithiase, d'un cancer du début, surtout quand la prostate est petite et de consistance irrégulière. Et l'auteur termine en préconisant aussi l'examen histologique dès le premier doute.

II. — Résultats révélés par le toucher rectal après le traitement par les oestrogènes

Il est une acquisition que le toucher rectal décèle, des modifications importantes de la masse prostatique chez les malades soumis régulièrement à l'action des œstrogènes et présentant une amélioration clinique nette.

Ces modifications sont très variables, soit à peine perceptibles, soit totales, à tel point qu'on ne puisse plus faire le diagnostic par le toucher rectal. Elles sont appréciées très différemment d'un auteur à l'autre. Mais la majorité reconnaît l'action des œstrogènes sur la masse prostatique dans un pourcentage de cas assez élevé.

Ainsi, QUEUILLE, dans sa thèse, rapporte six cas dont cinq présentent une notable diminution de volume de la prostate après le traitement (le cas restant n'a pas mentionné ce détail).

SANDOT, sur 12 cas observés dans le service du Professeur DARGET, a noté, chez 9 malades, une diminution de volume de la tumeur, diminution allant jusqu'à la fonte complète.

PALAZZOLI a noté que l'action sur la tumeur la plus fréquente, est le ramollissement surtout au début du traitement. Il ne croît pas qu'une « *restitutio ad integrum* » soit obtenue. « Si les angles s'émoussent, si la tumeur perd en partie son caractère ligneux, si elle diminue de volume, elle n'en a pas moins conservé une certaine dûreté ».

MICHON, dans « l'Académie Chirurgicale » de 1946, a rapporté 5 observations de PERRIN, de Lyon. Ce dernier a constaté que 4 de ces 5 cas ont réagi admirablement au distilbène, à la dose de 5 mg. par jour. Il insiste sur l'*extraordinaire fonte* de la masse prostatique sous l'influence du traitement. Dans une observation, le diagnostic évident, avant le traitement, est devenu impossible à affirmer quelques semaines après. Dans une autre, la prostatectomie est devenue possible alors qu'elle avait auparavant paru impossible.

Nous rappelons, encore, à ce sujet, la mise en garde du Professeur DARGET, contre le danger du diagnostic initial qui échappe par la fonte de la tumeur sous l'effet des œstrogènes. Il insiste sur les conséquences néfastes qui peuvent en résulter si un malade, parvenu à ce degré d'amélioration, vient, pour des raisons diverses à changer de médecin.

HUGGINS estime que 48 % des masses prostatiques voient leur volume fondre au cours du traitement.

MICHON, dans un autre article, est allé jusqu'à reconnaître que d'une façon générale, dans 90 % des cas, le traite-

ment par le di-éthyl-stilboestrol amène une réduction notable de la tumeur. Il insiste sur l'étonnante rétrocession évidente et rapide des signes fournis par le toucher rectal, modification s'accompagnant dans tous les cas d'une amélioration considérable de l'état général. Voici un de ses plus beaux cas de rétrocession des signes fournis par le toucher rectal :

« Il s'agissait d'un malade présentant une tumeur con-
« sidérable diffuse, provoquant d'énormes œdèmes des
« membres inférieurs. Chez lui, nous avons associé le dis-
« tilbène per os et l'inclusion sous-cutanée des comprimés
« de di-éthyl-stilboestrol. Neuf mois après, l'état général
« et surtout l'état local étaient complètement transformés.»

Il cite encore un autre cas, où, deux résections et une castration sont restées sans effet sur le volume de la prostate, alors qu'un traitement par le distilbène a réduit les signes locaux « qui sont tellement modifiés qu'il serait « impossible de faire le diagnostic ».

Küsss, dans la « Presse Médicale » (avril 1951), confirme cette action puisque, d'après lui, le traitement hormonal améliore 80 % des malades porteurs du cancer de la prostate, amélioration fréquente de l'état local avec diminution de volume de la glande, régression de l'induration et de l'extension périphérique. Il écrit que l'action des œstrogènes sur l'état local est telle qu'ils ont rendu les cas opérables dans un pourcentage de 80 % au lieu de 10 %.

Cependant, Couvelaire n'est pas d'accord sur ces chiffres. Il trouve que la tumeur ne subit de très nettes modifications que dans 10 % de cas.

Cibert et Perrin, au Congrès de Médecine de Genève (octobre 1949), ont noté que l'amélioration du prostatisme coïncide quelquefois avec une diminution du volume de la prostate et son ramollissement. La régression fut, dans quelques cas, telle que, peu de semaines ou de mois après

le début du traitement, il n'était plus possible d'affirmer le cancer au toucher rectal.

Lang, dans le « Journal d'Urologie » de 1950 (tome 56, n° 1 et 2) a rapporté les résultats du traitement hormonal du cancer prostatique sur 150 cas. Il a fait observer que « les lésions uniques et localisées obéissent assez bien au « distilbène au contraire des lésions multiples et mas- « sives qui n'obéissent que médiocrement, mais toutes les « formes peuvent rétrocéder, même celles avec péripros- « tatite ou avec carcinose prostato-pelvienne ».

« Si la rétrocession est difficile à obtenir, ce n'est pas « une raison pour abandonner trop rapidement le distil- « bène, car certaines formes ne rétrocèdent que lente- « ment. »

« Les résultats incomplets peuvent d'ailleurs, se com- « pléter peu à peu, mais il est des formes où le résultat, « après quelques semaines, est complet — apparemment « du moins — au point de douter du premier toucher « rectal si on n'a pas une biopsie. »

Et pour illustrer l'action des œstrogènes sur la prostate, il cite ses plus beaux cas :

a) *Lésion unique et localisée :*

1er examen : large noyau dur du lobe droit.

4 ans après : prostate souple sans noyau.

b) *Lésions multiples prenant en masse :*

1re observation : Examen initial : grosse prostate dure, surtout le lobe gauche.

— 18 mois après : prostate parfaite, « résultat étonnant » impossible de faire le diagnostic, actuellement aucun noyau, aucune induration.

2e observation : Examen initial : prostate très grosse et très dure, avec bord droit saillant en crête et noyaux multiples.

— 12 mois après : prostate normale.

Musiani a noté que le volume de la tumeur prostatique est diminué dans la majorité des cas qu'il a traités. Cette diminution de la tumeur dans le cas le plus favorable commence assez vite (à trois jours). Déjà, au bout du 10e jour du traitement, la loge paraît vide. Mais souvent, il reste quelques petits nodules durs persistants.

Cette diminution de volume est également observée chez nos malades.

Nous voyons ainsi que l'action des œstrogènes sur la morphologie externe de la prostate est réelle et palpable, et cela, dans la majorité des cas. Certes, les résultats obtenus sont variables, quelquefois nuls.

Comment interpréter ces échecs ?

Rappelons, ici, l'opinion de Couvelaire qui pense que le cancer de la prostate n'est pas « un » mais qu'il en existe plusieurs types. « Toutes ces formes n'ont probablement ni la même sécrétion endocrinienne, ni la même susceptibilité hormonale ». Elles ne répondent pas de la même manière aux œstrogènes.

Par ailleurs, Guttierez, dans « American Journal Surgery » (1949), distingue deux formes de cancer de la prostate :

a) L'adéno-carcinome, forme commune qui représente 80 % des cas. Cette forme réagit admirablement bien au traitement hormonal, même dans les cas où la tumeur a dépassé la capsule et a envahi les vésicules séminales.

b) Le squirrhe qui représente 20 % des cas. Il reste fixe, rétracte la glande. Il en reste donc très peu d'éléments glandulaires pour répondre favorablement au traitement.

Et l'auteur, comme Küss cité plus haut, admet que l'œstrogènothérapie a rendu opérables des cas jusqu'alors inopérables dans des proportions très encourageantes : 80 %.

III. — Valeur de l'uréthrographie dans le cancer de la prostate

Elle constitue un second moyen d'investigation aussi important, sinon plus, que le toucher rectal.

Normalement l'urèthre prostatique se présente sous une image fusiforme, se projetant au niveau de l'espace clair de la symphyse pubienne. Au centre de cette image on note une zone claire en forme de massue dont la partie inférieure est effilée et qui correspond au veru montanum.

Dans le cas de cancer, l'urèthre prostatique présente alors une série de signes :

Les premiers sont communs aux adénomes prostatiques et il est normal de les retrouver plus ou moins complètement en présence d'un adénome dégénéré; tels sont les allongements de l'urèthre sus-montanal, les déviations latérales en scoliose, le soulèvement du bas-fond vésical, etc.

Mais les plus caractéristiques sont représentés par :

1° L'image de « *l'urèthre tiré au cordeau* ». Elle est due à ce que l'urèthre est fixé par le cancer dans toute sa traversée prostatique.

2° L'image « *en lame d'uréthrotome* ». A l'union de l'urèthre prostatique et de l'urèthre sus-montanal, la paroi postérieure du conduit s'évase en triangle, à sommet postérieur, ce qui donne cette image.

3° L'image « *en fourche* ». Elle est constituée par une fusée de Lipiodol partant généralement de la paroi postérieure de l'urèthre à l'union de la partie saine et de la partie enserrée par le néoplasme.

4° Quand le cancer se propage et envahit la paroi uréthrale, on observe diverses images, depuis le flou des contours uréthraux, leur aspect nuageux, jusqu'à leur irrégularité complète.

5° Plus tardives encore sont les images destructrices importantes. Ce sont de véritables loges prostatiques ana-

logues à celles de la prostatectomie communiquant largement avec la vessie, mais dont les contours manquent de netteté.

Après le traitement, quand les malades réagissent favorablement à la thérapeutique : amélioration des troubles fonctionnels, diminution du volume de la tumeur, changement de consistance de la masse, il n'est pas rare d'assister à un changement de l'image radiographique; le col vésical reprend sa souplesse, l'urèthre est moins tiré, son diamètre augmente.

Ainsi, l'amélioration sur la morphologie externe de la prostate est devenue un fait acquis. Cependant, il serait plus intéressant de savoir si ces modifications ne sont pas suivies de remaniements structuraux et si la régression clinique ne laisse pas sa marque histologique au sein de la tumeur elle-même.

INFLUENCE DU TRAITEMENT SUR LA STRUCTURE HISTOLOGIQUE DU CANCER DE LA PROSTATE

Pour mieux illustrer les remaniements structuraux et mieux les apprécier, nous choisissons des observations présentant, au moins, deux résections biopsiques : l'une avant et l'autre après le traitement.

Ces observations, nous nous empressons de le dire, n'existent pas en grande quantité, non seulement dans la littérature médicale et urinaire des cinq dernières années, mais également dans les différents services d'urologie de France.

Certes, ces biopsies ne sont pas dans les habitudes de la pratique courante. Elles sont faites, ici, dans un but scientifique. Nous avons essayé vainement de réunir pour notre travail, un plus grand nombre de cas. Aussi avons-nous écrit aux différentes personnalités médicales (Prof. Gilbert, Van den Braden, Wildbolz de Berne, Musiani de Bologne, Huguenin et Fauvet de Paris). Nous sommes très honorés de leurs réponses et nous les en remercions. Cependant, personne ne possède des observations avec biopsies avant et après le traitement. En conséquence, nous croyons être les seuls en France, à posséder de si précieuses observations, sans compter que notre travail consistant à comparer ces biopsies successives n'en demeure pas moins un des rares travaux de ce genre.

Ce préambule n'a aucune prétention de nous octroyer un mérite excessif, mais il nous sert d'excuse, si par la suite nous nous trouvions dans l'erreur, et surtout de point de départ pour d'autres travaux, afin d'essayer d'élucider cette question si complexe, qu'est le traitement hormonal de la prostate.

Nous rapportons trois cas suivis de compte-rendus histologiques détaillés concernant des malades :

1° dont le diagnostic est confirmé par une biopsie avant le traitement;

2° ayant subi un traitement hormonal uniquement par les œstrogènes de synthèse;

3° et chez qui des résections larges assez éloignées les unes des autres, ont été faites dans le but d'avoir des coupes en différents point de la tumeur.

Nous nous contentons d'un bref résumé clinique pour nous étendre sur les compte-rendus histologiques.

OBSERVATION N° 1 (Service du Pr. DARGET)

Il s'agit de M. B..., 67 ans, tailleur de pierres. Il est rentré dans le service le 3 mai 1951, sur le conseil de son médecin, pour des troubles urinaires. Ceux-ci, à l'interrogatoire, se révèlent par :

a) une incontinence légère, avec envie impérieuse d'uriner;

b) une pollakiurie notable : le jour, 6 à 8 fois; la nuit, 6 fois

c) une dysurie marquée.

Cependant, on note chez ce malade l'absence de douleur spontanée et d'hématurie.

Au point de vue état général, il accuse un certain amaigrissement, une légère anorexie et une asthénie intense. En ce qui concerne les antécédents, nous ne notons rien de particulier.

Le toucher rectal révèle une prostate dont le volume est comparable à une mandarine, irrégulière, asymétrique (le lobe droit est plus volumineux), et présentant des noyaux durs légèrement douloureux.

Par ailleurs, l'examen est négatif.

Examen de laboratoire :

Urines : nombreux leucocytes, nombreuses hématies, pas de cylindres. Albumine : 3,5.

Sang : urée normale; phosphatase acide : 6,5 uk.

La radiographie ne montre pas de métastases osseuses.

Le 16 mai, une première biopsie a été pratiquée (diagnostic confirmé). Le traitement au stilboestrol est alors institué à la dose de 40 mg. par jour.

Le 29 juin, le malade étant très amélioré avec disparition des troubles urinaires et fonte de la prostate qui est redevenue normale, une biopsie de contrôle a été pratiquée. Voici le compte-rendu détaillé des biopsies :

Avant le traitement (Dr. Léger) :

« Sur plusieurs fragments, on a affaire à de nombreuses pla-
« ges cellulaires pleines, à contours irréguliers proches les
« unes des autres, séparées par de grêles cloisons conjoncti-
« ves. Parfois, il s'agit de travées anastomosées. Ces plages et
« ces travées sont formées de cellules tassées étroitement les
« unes contre les autres, ébauchant rarement une disposition
« glandulaire.

« Ces cellules sont cylindro-cubiques ou polygonales. Elles
« possèdent un fort noyau riche en chromatine poussiéreuse
« de forme arrondie présentant des anomalies et quelques fi-
« gures de mitose. Le cytoplasma est acidophile, assez foncé.

« Conclusion : épithélioma atypique, disposition alvéolaire
« prédominante ».

Après le traitement (Dr. Léger) :

« Quelques rares zônes ont conservé une disposition adéno-
« mateuse, mais plus de formation glandulaire reconnaissable.
« On ne rencontre que des plages néoplasiques altérées à li-
« mites imprécises, formées de cellules à contour flou, dont la
« membrane est parfois déchirée, à cytoplasma abondant mais
« très clair, très peu colorable, quelquefois vacuolaire et à
« noyau sombre, petit, pycnotique. Ces plages traduisent in-
« contestablement des aspects dégénératifs marqués. Et ces
« noyaux sont tantôt encadrés de vestiges de cadre cellulaire,

« tantôt non, à tel point qu'on se demande si ce n'était pas « des plages inflammatoires tant les limites cellulaires sont « floues.

Fig. 1. — Observation I, M. B.., avant le traitement

Fig. 2. — Après le traitement

(Plage de Noyaux pycnotiques au fort grossissement, car au faible grossissement on ne distingue pas tellement les détails et elle se présente comme une zone inflammatoire).

« On observe également disséminés au sein d'un stroma « conjonctif assez marqué, quelques petits groupes cellulai- « res, tapissant en un mince épithélium et d'une manière dis- « continue des cavités dilatées. Ces cellules sont presque re- « présentées par le noyau pycnotique.

« Enfin, quelques espaces acineux renferment en leur cen- « tre des amas de débris cellulaires mêlés à quelques noyaux « foncés, petits.

« Conclusion : image de dégénérescence épithéliomateuse. »

OBSERVATION N° 2 (Professeur DARGET)

Il s'agit de M. Ch..., âgé de 73 ans, rentré dans le service le 27 avril 1951, à la suite d'une rétention aiguë présentée la veille.

Cependant, un interrogatoire serré révèle que le début des troubles remontait à 3 ans environ, se traduisant par une dysurie légère. Le malade avait la sensation « à la miction, de ne pas vider complètement sa vessie ». « Le jet est devenu plus fin que normalement » a remarqué le malade.

On note, par contre, pas de pollakiurie, ni d'hématurie, ni de douleurs spontanées. Les antécédents ne présentent rien qui puisse retenir notre attention.

Le toucher rectal révèle une prostate volumineuse de la grosseur d'une mandarine, de consistance ligneuse, asymétrique, irrégulière, à limites mal précisées. A droite, elle fait saillie dans la lumière rectale, tandis qu'à gauche elle semble fuir pour aller se confondre avec la paroi intestinale.

Le 2 mai, une première résection biopsique fut pratiquée (diagnostic confirmé). Un traitement au cycladiène à la dose de 40 mg. par jour, fut institué.

Le 29 juin, devant l'amélioration de signes cliniques et de la diminution du volume de la prostate qui reprend sa forme et sa consistance normales, nous pratiquons la seconde biopsie de contrôle.

Suivent les compte-rendus histologiques :

Avant le traitement (Dr. LÉGER) :

« Les fragments examinés sont constitués par un tissu fi-
« bro-myomateux qui est parsemé par de très nombreuses
« cavités glandulaires, modérément ou peu dilatées, à con-
« tours parfois festonnés, sans basale. Les cellules qui les
« tapissent sont cylindriques, inégales, se disposent sur une
« ou deux rangées; elles possèdent un fort noyau offrant des
« anomalies plus ou moins marquées. D'une façon générale,
« ces cavités glandulaires épithéliomateuses apparaissent très
« proches les unes des autres, séparées par de minces cloi-
« sons fibreuses.

« Conclusion : épithélioma cylindrique typique ».

Après le traitement (Dr. Léger) :

« Le tissu en général est fibro-myomateux. On note tout
« d'abord une très grande raréfaction des cavités glandulai-
« laires néoplasiques peu ou pas modifiées et non agglo-
« mérées.

« Sur la grande partie des fragments, on rencontre des ca-
« vités glandulaires irrégulières, dilatées, éloignées les unes
« des autres, souvent séparées par une réaction inflammatoi-
« re. Ces cavités présentent certaines particularités, à savoir:

« a) les cellules qui les bordent en un mince épithélium
« sont vaguement cubiques. Leur cytoplasma se montre clair,
« peu colorable, quelquefois d'aspect granuleux ou vacuolaire
« et à limites imprécises. Quelquefois, elles sont représentées
« uniquement par des noyaux petits, sombres, pycnotiques.
« La membrane cellulaire est souvent déchirée;

« b) cet épithélium borde très incomplètement les cavités
« en ce sens qu'il se détache souvent de la basale ou se des-
« quame, encombrant ainsi la lumière de la cavités.

« Ailleurs, on rencontre des espaces acineux avec, en leur
« centre, des amas de cellules ou de noyaux pycnotiques.

« Enfin, on note quelques rares plages de noyaux entourés
« de vestiges cellulaires.

« Conclusion : raréfaction des cavités glandulaires néopla-
« siques; modification cellulaires régressives ».

Fig 3 — Observation II, avant le traitement

Fig. 4. — Après le traitement

OBSERVATION N° 3 (Professeur Darget)

Le malade, M. D..., 80 ans, est rentré le 26 mai 1951, dans le service après un épisode de rétention aiguë.

A l'interrogatoire, on apprend que le début réel des trou-

bles remontait au mois d'avril de la même année, se manifestant par une dysurie marquée, accompagnée de douleur à type de brûlure irradiant dans tout le canal. Le malade accuse une légère pollakiurie nocturne : 2 à 3 fois. Par contre, il urine toutes les 2 heures pendant le jour.

On ne note pas d'hématurie. Son état général, malgré un léger amaigrissement survenant depuis quelques mois, est bien conservé. Ailleurs, on ne relève rien de particulier ni à l'examen général, ni dans les antécédents.

Au toucher rectal, on sent une grosse prostate de volume d'un œuf, asymétrique, irrégulière, et présentant des noyaux durs.

Une première résection biopsique a été faite le 7 juin, confirmant ainsi le diagnostic. Le malade est alors soumis au distilbène, à la dose de 40 mg. par jour.

Les signes urinaires commencent à disparaître, le malade a repris du poids et la prostate a nettement diminué de volume. C'est alors que nous avons pratiqué une seconde biopsie de contrôle (29 juillet).

Voici le compte-rendu histologique :

Avant le traitement (Dr. Léger) :

« L'aspect général des fragments examinés est adéno-fibro-
« myomateux. Cependant, en plusieurs régions, on observe
« une prolifération cellulaire épithéliale tendant à combler
« la lumière de certaines cavités glandulaires. Les basales
« sont mal dessinées. Les cellules offrent quelques anoma-
« lies et figures de mitose. En outre, on remarque quelques
« plages pleines au niveau desquelles les cellules épithéliales
« très tassées tendent à devenir fusiformes.

« Conclusion : dégénérescence épithéliomateuse d'une tumeur adéno-fibro-myomateuse.

Après le traitement (Dr. Léger) :

« Certains fragments se montrent uniquement fibro-myo-
« mateux accompagnés de quelques coulées inflammatoires.

« Dans de rares zônes et sur d'autres fragments et en cer-
« taines parties seulement, on rencontre des formations glan-

« dulaires épithéliomateuses, intactes mais relativement peu « nombreuses et souvent agglomérées.

« Sur la plus grande partie des fragments, on a affaire à « des groupes de cavités glandulaires offrant un *aspect très « particulier :*

« Ces cavités sont souvent dilatées, séparées par quelques « cloisons fibro-musculaires grêles en général. Elles ont ta- « pissées en partie par un mince épithélium présentant des « caractères suivants :

« a) Certaines parties de cet épithélium se desquament et « encombrent la lumière de ces cavités.

« b) D'autres se détachent de la basale.

« c) Les cellules de cet épithélium sont petites, presque « uniquement marquées par le noyau pycnotique. Le cyto- « plasma est pâle, mal coloré. Les limites cellulaires sont « très imprécises et même déchirées. Quand ce cytoplasme « existe, il semble être vacuolaire ou granuleux. Souvent les « cellules n'ont pas de forme nette, car la membrane n'est pas « intacte.

« d) Dans la partie intacte de l'épithélium les cellules sont « disposées sans ordre.

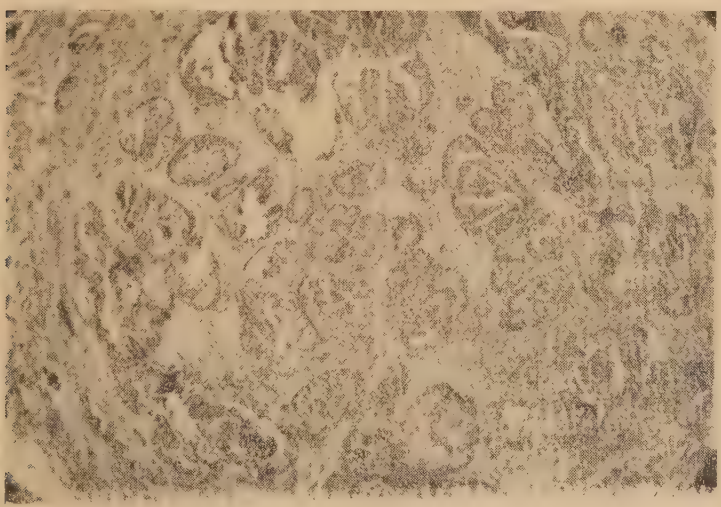

Fig. 5. — Observation III, avant le traitement

« Enfin, on rencontre des espaces acineux contenant des « amas de cellules déchirées et de noyaux pycnotiques. Ail- « leurs, quelques plages de petits noyaux avec leur cadre « cellulaire très fin sont à noter.

« Conclusion : modifications dégénérétives constatées ».

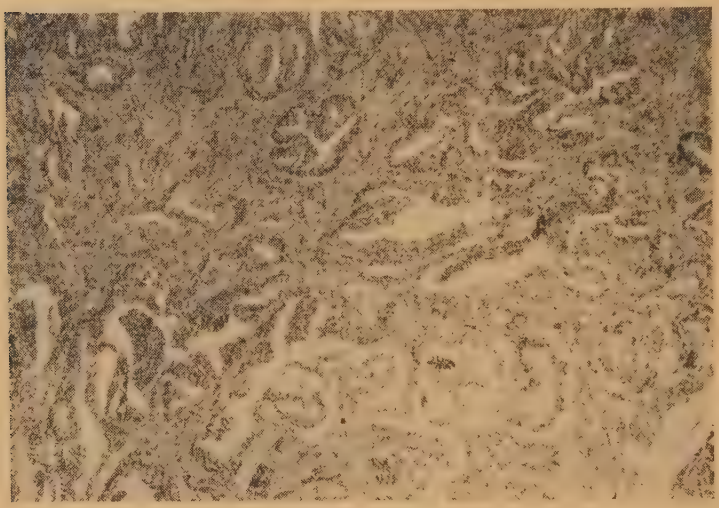

Fig. 6. — Après le traitement
(Nous tenons à montrer, sur un même champ microscopique, des parties en dégénérescence avoisinant avec un de ces rares îlots de cellules néoplasiques conservées).

De ces examens histologiques des différents cas, il se dégage une nette impression que les œstrogènes ont bien agi sur la structure anatomo-pathologique du cancer de la prostate. Voyons en quoi consiste l'action des œstrogènes, en d'autres termes, quelles sont les modifications cellulaires observées ?

Nous notons que dans tous les cas il y a :

1° Pycnose du noyau;

2° Condensation de la chromatine;

3° Eclaircissement du protoplasma qui se colore très mal, cytoplasma quelquefois vacuolaire;

4° Limites cellulaires imprécises et parfois effraction de la membrane cellulaire;

5° Une certaine prolifération du tissu conjonctif.

6° Des cavités acineuses contenant des débris de cellules ou des noyaux pycnotiques;

7° Enfin, de rares zones qui ont conservé leur disposition primitive avant le traitement.

Ces modifications n'ont pas toutes la même importance et la même répartition dans le tissu. Certains aspects prédominent sur d'autres et cela suivant le cas. Cependant, nous insistons sur un point capital : *ces modifications sont totales*. On ne reconnaît plus l'aspect malin que nous révèle la première biopsie et les changements sont tels qu'on doute d'avoir sous les yeux des aspects de la même glande (fig. 1). Les plus sceptiques devraient s'avouer convaincus de ces modifications.

Cependant, hélas, tous les points de la préparation ne présentent pas ces magnifiques images de régression cellulaire. Il existe, en effet, de rares zones qui ont conservé une disposition épithéliomateuse ou bien qui sont très faiblement modifiées. Il est assez curieux de constater que quelquefois, sur le même champ microscopique, nous arrivons à avoir côte à côte, la moitié d'un champ présentant des modifications cellulaires régressives des plus nettes, alors que l'autre moitié montre un aspect malin intact (fig. n° 6).

Afin de mieux interpréter ces modifications, comparons-les à celles trouvées par les différents auteurs que nous relevons dans la presse médicales de ces dernières années. Les premières biopsies en série et leurs examens histologiques ont été pratiqués par les auteurs américains : Schenken, Burns et Kahle; Heckel et Kretschner en 1912.

Cependant, les travaux les plus importants par le nombre des analyses et la minutie des recherches sont l'œuvre des trois premiers auteurs précédemment cités. En étu-

diant sur plusieurs cas des coupes en série, ils ont constaté que la dégénérescence existe et l'ont subdivisée en 4 phases successives :

1re phase : réduction des noyaux et condensation de la chromatine - apparition de nombreuses vacuoles à la base cellulaire.

2e phase : pycnose des noyaux, éclaircissement du protoplasma, effraction de la membrane cellulaire avec fusion des vacuoles.

3e phase : noyaux pycnotiques, effraction de toutes les membranes cellulaires, groupement des noyaux et fragments cellulaires dans l'espace acineux.

4e phase : espaces acineux clairs contenant seulement des noyaux pycnotiques et des résidus de membranes cellulaires.

Toutefois, ils notaient la persistance de cellules cancéreuses.

Nos recherches sont en général concordantes avec leurs résultats. Nous retrouvons ainsi dans nos cas, tous ces éléments de dégénérescence, mais d'une manière moins catégorique. Certains aspects prédominent tandis que d'autres sont moins marqués.

Voyons ce que pensent Heckel et Kretschner de Chicago. Ils ont rapporté un cas de cancer de la prostate avec biopsies avant et après traitement.

« a) *Avant le traitement :* dans la pièce de tissu prélevé de la prostate, il existe un cancer épithélial diffus, dont une portion se diffuse à travers les muscles lisses et le tissu fibreux sans aucun ordre. Dans d'autres régions, la tumeur présente une organisation définie qui consiste dans de petites structures alvéolaires ».

Après 6 mois de traitement, la prostate qui était grosse, dure, avec des nodosités, se ramollit.

« b) *Après le traitement :* dans les pièces de tissu prélevé de la glande prostatique, il y a une large altération

« de la cellule néoplasique caractérisée principalement par « une dégénérescence hydropique et vacuolaire ».

Cette dégénérescence observée par plusieurs auteurs a donné lieu à une intéressante discussion.

En effet, GILBERT et MARGOLIS affirment qu'il n'est pas certain que ces vacuoles du cytoplasma aient une signification de regression, car eux-mêmes ont observé sur un cas de cancer prostatique non traité, des cellules avec cytoplasma vacuolaire. EWING l'aurait également rencontrée chez les cancers non traités. Mais pourtant, SCHENKEN, BURNS et KAHLE, bien qu'ils aient examiné 40 cas cancéreux non traités, pris comme témoins, ne l'ont jamais observée.

Pour notre part, nous n'avons pas rencontré de dégénérescence vacuolaire dans les biopsies initiales avant le traitement.

Nous terminons la comparaison de nos résultats avec ceux des auteurs anglo-saxons, par l'étude des constatations de FERGUSSON de Londres. C'est, à notre connaissance, le seul auteur anglais qui a fait des recherches histologiques importantes à l'aide des biopsies successives, avant et après le traitement, sur 9 cas. Ces biopsies s'échelonnent de 10 jours à 30 mois. Les malades sont uniquement traités par les œstrogènes à la dose de 2 à 15 mg. par jour. Voici son opinion :

« Les premières impressions visuelles, quand on exa-
« mine la coupe, suggèrent que, dans presque tous les cas,
« le cancer régresse considérablement pendant le traite-
« ment. Les groupes de cellules formant la tumeur dimi-
« nuaient non seulement de grosseur, mais aussi de nom-
« bre. La tendance générale semblait évoluer de la for-
« me adéno-carcinomateuse vers une forme squirrheuse ».

D'après l'auteur, un examen plus fouillé montre une réduction de la taille des cellules et principalement celle des noyaux qui sont devenus petits, pycnotiques.

Nous n'avons pas trouvé un état squirrheux si marqué dans nos cas.

En général, nous constatons que les modifications observées par les auteurs anglo-saxons coïncident avec les nôtres à quelques degrés d'accentuation près.

Ces conclusions positives ne sont d'ailleurs que partiellement partagées par les auteurs français.

D'abord, une remarque s'impose : nous n'avons pas trouvé dans les publications françaises, des recherches histologiques approfondies.

Nous rapportons le cas de MICHON, traité par le stilboestrol, et présentant un examen histologique après deux mois de traitement, à 5 mg. par jour, puis à 2 mg.

Le compte-rendu fait par DELARUE montre : « épithélio-« ma acino-glandulaire et trabéculaire, épithélioma typi-« que très différencié. On n'observe nulle part l'infiltra-« tion qui est le propre de la carcinomatose prostatique. Il « est difficile de préciser les tendances évolutives de ce « cancer, d'identifier notamment des signes de régression. « Nul fait ne vient ici plaider avec certitude en faveur « d'un arrêt actuel de l'évolution extensive. Je note ce-« pendant, un fait peu banal : les *aciniadénomateux sont « très entourés de sclérose et leur revêtement épithélial « est large, clair, comme ballonisé.* Est-ce là le témoin « d'une régression ? »

D'ailleurs, cet aspect est également noté par certains anatomo-pathologistes qui, d'après COUVELAIRE, ont trouvé des différences architecturales suivantes :

« Sclérose péri-adénomateuse.

« Elargissement du revêtement épithélial qui prend un « aspect ballonisé ».

Ainsi, la sclérose et la dilatation des cavités glandulaires sont effectivement un des aspects dégénératifs. FERGUSSON n'a-t-il pas insisté sur la transformation de la forme adéno-carcinomateuse vers la forme squirrheuse ?

Les cavités glandulaires dilatées ne sont-elles pas notées par tous les auteurs ? Cependant, il est regrettable que des examens plus détaillés, plus approfondis manquent, afin de mieux confronter les opinions.

Queuille, dans sa thèse comportant 6 cas de cancers prostatiques traités par les œstrogènes, a noté une pycnose du noyau qui devient petit, fortement chargé de chromatine. Les altérations de la membrane cellulaire sont, d'après lui, difficiles à préciser et inconstantes. Il n'a pas trouvé ni l'effraction de toutes les membranes cellulaires, ni les espaces acineux clairs contenant seulement des noyaux pycnotiques et des résidus de membrane cellulaire. Par contre, il a observé une réaction du stroma conjonctif très variable d'un cas à l'autre.

Van den Braden, à la Société Internationale d'Urologie de Saint-Moritz, en 1947, a rapporté une observation intéressante puisqu'elle comporte un examen histologique après traitement. En voici le résumé :

Sept. 1945 : taille pour rétention complète.

Janv. 1946 : T.R. prostate grosse, irrégulière, bord nettement induré donnant l'impression d'une carcinose.

Traitement au distilbène : 2,5 mg. par jour en I/M.

Mai 1946 : Etat général très amélioré.

« La prostate a perdu ses caractères d'induration,
« elle est devenue de la consistance adénomateuse,
« sans grande fermeté à la pression digitale ».

Le malade arrête de sa propre autorité le traitement.

Août 1946 : Prostatectomie.

Examen histologique (Dr. Herlant).

« L'étude de ces préparations se révèle des plus instructives. On distingue, en effet, très nettement deux ordres « de phénomènes néoplasiques : on observe tout d'abord « çà et là de minces cordons carcinomateux noyés au sein « d'un stroma très fibreux. Ces cordons sont constitués de

« cellules petites, irrégulières, dont les noyaux sont fré-
« quemment pycnotiques; de plus au sein de ces cordons,
« il n'existe aucune mitose. *On peut aisément en conclure*
« *qu'il s'agit là, des foyers néoplastiques en voie d'involution.* Mais à côté de ces cordons, et sans qu'il existe de
« plage de transition, il existe quelques foyers localisés et
« circonscrits différents. Il s'agit cette fois d'un lacis de
« tubes irréguliers tapissés de cellules irrégulières et aty-
« piques. Elles sont volumineuses et d'aspect succulent;
« ces éléments par opposition avec les cordons précédem-
« ment décrits, sont riches en mitoses typiques ou anor-
« males ».

Nous voyons donc qu'à côté des plages néoplasiques intactes, des modifications régressives de la cellule sont observées, ainsi qu'une certaine prolifération du stroma conjonctif.

Enfin, Musiani, de Bologne, à la coupe histologique d'un cancer de la prostate d'un malade mort à la suite d'une pyélonéphrite bilatérale, a pu constater plusieurs aspects intéressants : « Dans certains lobules cancéreux, on peut
« observer une forte réduction du diamètre du noyau dont
« la chromatine s'est raréfiée; d'autre part, les membranes
« protoplasmiques sont en partie déchirées et en partie
« disparues, tandis qu'est évidente la dégénérescence du
« protoplasme. Dans la même coupe cependant, on note
« des petits îlots de cellules néoplasiques bien conservées.»
« Dans d'autres coupes, au contraire, on voit des amas
« de noyaux en pycnose plus ou moins avancée, tandis
« que le protoplasme n'est plus reconnaissable. A noter
« que ces amas de noyaux pycnotiques sont serrés par du
« tissu conjonctif fibreux ».

Et il conclut que : « dans le cancer de la prostate où la
« diminution de volume est beaucoup plus importante,
« soit la dégénérescence des cellules néoplasiques, soit la
« prolifération, sont bien plus évidentes ».

Ainsi, nous basant sur les constatations des différents auteurs et sur les nôtres, nous pouvons conclure :

a) que dans la majorité des cas, la régression néoplasique est nette et indiscutable. L'examen des biopsies avant et après, permet des conclusions formelles;

b) qu'il existe encore, en dépit du traitement, quelques foyers néoplasiques intacts.

Malgré des modifications spectaculaires, en dépit de la fonte totale pouvant faire croire à la guérison, les œstrogènes n'ont jusqu'ici fourni que des améliorations parfois inouïes, *presque* des guérisons, mais *presque* seulement.

Comment expliquons-nous la persistance de ces foyers d'épithélioma non modifiés et certains cas résistants à l'œstrogènothérapie. ?

D'abord, en matière médicale, on ne peut pas demander à une thérapeutique d'avoir une efficacité absolue, parfaite, donnant cent pour cent de résultats heureux. Toute loi souffre des exceptions.

Ensuite, ce traitement jusqu'ici se montrant d'une efficacité incontestable, pourrait le devenir davantage et satisfaire les esprits exigeants, le jour où nous saurions mieux les utiliser, car n'oublions pas que la posologie des œstrogènes est actuellement fixée d'une manière tout à fait arbitraire, empirique, se basant sur des tests encore discutables.

Enfin, ne perdons pas de vue que le cancer de la prostate ne se présente pas toujours sous le même aspect et que probablement la question de répartition et de richesse en phosphatase acide dans le tissu prostatique, joue un rôle non négligeable dans la sensibilité de ce même tissu à l'action des œstrogènes.

La forme histologique ne joue-t-elle pas un rôle important ? Les épithélioma typiques, les épithélioma atypiques ne se comportent-ils pas différemment ? La poursuite de

ces études histologiques nous aidera peut-être à une meilleure connaissance de l'emploi des œstrogènes.

Et avec le Professeur DARGET, nous répèterons : « Demain peut-être ».

CONCLUSIONS

I. — Nous avons essayé de réunir pour notre travail, le plus grand nombre de documentations possible, et étudié les maximum d'articles et de publications relatifs à l'aspect histologique du cancer de la prostate sous l'influence du traitement par les œstrogènes.

II. — Nous avons noté que tous les auteurs sont unanimes à admettre l'existence des dégénérescences néoplasiques et des phénomènes de régression cellulaire du cancer de la prostate traité par les œstrogènes.

III. — Nous sommes heureux de constater que les résultats de nos recherches sont en grande partie en concordance avec ceux trouvés par d'autres auteurs, confirmant ainsi une fois de plus, l'action notable des œstrogènes sur la structure anatomo-pathologique du cancer de la prostate. Les résultats que nous apportons sont les premiers en France; leur intérêt éclate aux yeux, puisqu'ils permettent de comparer l'histologie de la tumeur avant tout traitement et à la suite de celui-ci.

IV. — Nour formulons le souhait, que notre travail soit suivi et confirmé par d'autres semblables, et qu'également des travaux de comparaison histologique de notre genre soient effectués avec la radiumthérapie et la radiothérapie. Ils nous aideront, sans doute, dans la lutte contre le cancer prostatique, un des plus graves, et dont la thérapeutique s'avère si difficile.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes Condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes Confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

VU :
Bordeaux, le 5 Novembre 1951.
le Doyen,
G. PORTMANN

VU :
Le Président de Thèse :
R. DARGET

Vu et permis d'imprimer
Bordeaux, le 7 Novembre 1951.
Le Recteur,
E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

ADAMI G. — Règles actuelles du traitement du cancer de la prostate : thérapeutique par les œstrogènes. *Minerva Chir.*, 1947, II, n° 3, p. 115-122.

ALBEAUX-FERNET. — Les Hormones thérapeutiques. Edit. Legrand, p. 340-341.

BEATTY R.P. — Espérance de vie dans le cancer de la prostate. Etude de 88 malades. *The Journal of Urology*, Vol. 60, n° 2-8-1948, p. 264-274.

BÉDARD A. — Cancer de la prostate. *Laval Méd.*, 1947 XII, n° 8, p. 168-175.

BICKEL G. — Hormone et cancer prostatique. *Sem. des Hôp.*, Paris, n° 1er janv. 1947, p. 33.

BIRDSALL. — Cancer de la prostate, appréciation de son traitement actuel. *The J. of Urology*, Vol. 59, n° 2-2-1947.

BLANCHOT. — Les effets du traitement hormonal sur l'aspect histologique du cancer de la prostate. 44e Congrès français 1950, p. 411.

BLANCHOT, BONNARD, LÉGER, BERGE. — Variation histologique du cancer de la prostate après traitement hormonal. *Bordeaux Chirurgical*, fasc. 4 oct. 1950, p. 163.

BOURQUE J.P. — Le traitement du cancer de la prostate. *Union méd. du Canada*, 1947, n° 5, p. 591-595.

BRUSSELMANS. — Traitement du cancer de la prostate par le di-éthyl-stilboestrol. *Bruxelles Méd.*, n° 8, 23-2-1947. p. 240.

BUTENAUDT. — Sur l'importance physiologique de la folliculine et des œstrogènes de synthèse dans le développement du cancer du sein et dans le traitement du cancer de la prostate. *Deuts. Medizi. Wochen. An.* 75, n° 6-1-1950, p. 5-7.

CIBERT. — Résultats du traitement hormonal du cancer de la prostate. *J. d'Urologie*, T. 55, n° 9-1949, p. 705-710.

CLARK B. et VIETS H. — Effets du diéthylstilboestrol sur les symptômes neurologiques du cancer de la prostate. *Journ. Am. Med. Assoc.*, 1943, CXXI, p. 499.

COLOMBINO S. — Sur le traitement du cancer de la prostate par les œstrogènes synthétiques et par la castration chirurgicale. *Urologia*, 1947, XIV, n° 1, p. 23-30.

COLSTON et H. BRENDLER. — Le traitement endocrinien dans le cancer de la prostate, préparation à la prostatectomie radicale périnéale. *The Journ. Am. Med. Assoc.*, 1947, CXXXIV, n° 10, p. 848-853.

COUVELAIRE R. — Evolution des idées concernant le traitement du cancer prostatique. *Paris Méd.*, 4-8-45, p. 245.

— Cancer de la prostate et œstrogènes de synthèse. Congrès de la Journée thérapeutique de Paris 15-10-1947. *Paris Médical*, 20 décembre 1947.

COX. — Traitement du cancer de la prostate. *Britis. Medical Journey*, août 1946, p. 191.

CREEVY C.P. — Le diagnostic et le traitement du cancer primitif de la prostate. *Journ. Am. Med. Assoc.*, 1942, CXX, p. 1102.

DARGET R. — Traitement actuel du cancer prostatique. *Journ. d'Urologie*, mars-avril 1944, tome 25, p. 29.

— *Bul. et Mém. de la S.F. d'Urol. du S.O.*, tome 10, n° 1-2.

— Le Radium dans le cancer de la prostate. *Journal d'Urologie.*, T. 54, n° 3-4, 1948, p. 192.

— Traitement hormonal des affections prostatiques. *Journ. Médicales de Bordeaux*, oct. 1950, p. 83.

— A propos du traitement du cancer prostatique par les œstrogènes. *J. d'Urologie* du 18-2-1951, p. 91.

— *Gynécologia y Urologia.*, Julio 1950, n° 1, p. 61-66.

DECOUX J. — Conditions préalables pour le traitement du cancer de la prostate par le di-éthyl-stilboestrol. *Scalpel* XCVII, 30-4-1944, p. 105.

De Gennes. — Traitement hormonal du cancer de la prostate. 1 vol., Flammarion Paris, 1947, p. 42.

— Conférence faite aux Journées Médicales de la Clinique Broussais. 17, 18, 19 mai 1946.

— Traitement hormonal du cancer de la prostate. *Sem. des Hôp.*, Paris, t. 22, n° 15, 2-4-1946, p. 631-635.

De Gennes et Laroche. — Traitement hormonal du cancer de la prostate. *Presse Médicale* n° 3, 31-3-45, p. 163-165.

Devos R. — Cancer de la prostate traité par la folliculine. Résultat après 9 ans. *J. Belge d'Urologie*, n° 2, déc. 1950, p. 77.

Dossot R. — Traitement du cancer de la prostate. *Gazette Médicale Française*, sept. 1944, p. 234.

Duvergey et Reboul. — Radium-puncture des cancers de la prostate par voie extravésicale de Millin. *J. Belge d'Urologie*, n° 1 octobre 1948, p. 1.

Fergusson J.D. — Cancer de la prostate traité par les œstrogènes. *The Lancet* 1946, CCVI, p. 551-556.

Fey B. — Conclusions et indications thérapeutiques dans le traitement du cancer de la prostate. *Sem. des Hôp.*, Paris, T. 22, 21, avril 1946, p. 647-652.

Fey et Lang. — A propos du traitement du cancer de la prostate par les œstrogènes. *S.F. d'Urologie*, 20-3-1950, T. 56, p. 223-227.

Gilbert G. et Margolis G. — *J. of. Urol.*, 1943, L. p. 82.

Ginestie J. — Le di-éthyl-stilboestrol dans le traitement du cancer de la prostate. *Montpellier Médical* 1946, p. 176.

Gouverneur R. et Dufour A. — Quelques réflexions sur le traitement du cancer de la prostate, *Revue Médicale Française*, mars 1944, p. 38.

Guttierez. — *Américain. Journ. Surgery* 1949.

Heckel et Kretchner. — Cancer de la prostate traité par le di-éthyl-stilboestrol. *J.A.M.A.* CXIX 1942, p. 1.087.

Herbst. — Thérapeutique biochimique dans le cancer de la prostate. *J.A.M.A.* CXX, 5-12-1942, p. 1.116-122.

— Les effets du dipropionate d'estradiol et du di-éthyl-stilboestrol sur le tissu malin prostatique. *Trans. Am. Assoc. Gén. Uri. Surgeons*, T. 35, 1941, p. 195-202.

HODGES et HUGGINS. — *Cancer Research*, 1941, I., p. 293.

HUGGINS et WEBSTER. — Dualité de la prostate humaine dans sa réponse aux œstrogènes. *J. of Urology*, vol. 59, n° 2-2-1948.

HUGENIN et FAUVET. — Quelques effets et conséquences dans le traitement des épithélioma prostatiques par le di-éthyl-stilboestrol. *Bul. et Mém. des Hôp.* Paris, séance du 5-7-1946, n° 24-25, p. 396-398.

KEARNS. — *Wisconsin Med. Jour.*, XLI, 1942, p. 575.

KRETCHNER. — *J.A.M.A.*, 1943, t. CXXIII, p. 755.

KÜSS. — Traitement du cancer de la prostate. *Ste d'Académie de Chirurgie* 16-1-1946.

— *Presse Médicale*, 1951, t. 59, n° 27, p. 545.

LACOURT. — Traitement hormonal du cancer de la prostate. *Thèse de Paris* 1946.

LACROIX. — *Concours médical du* 20-4-1946, n° 15, p. 340.

LANG. — Résultat du traitement hormonal dans le cancer de la prostate. *J. d'Urologie*, T. 56, n° 1-2, p. 47-55.

LANGERON. — Testostérone et œstrogènes de synthèse dans les manifestations urinaires d'origine prostatique. *Soc. Médical de Lille*, 19 janv. 1949.

LASI O. — Traitement du cancer de la prostate par les œstrogènes. *Urologia* XXIII, 1949, p. 361.

MALAR. — Cancer de la prostate. *Sté Fse d'Urologie*, 19-1-1948.

MATHÉ et ARDILA. — Le cancer de la prostate. Revue de 130 cas traités entre 1940-1946. *Surg. gyn. and obst.* 1947 t. 84, n° 3, p. 276-82.

MICHON. — Traitement du cancer de la prostate par les œstrogènes. *J. Belge d'Urologie*, n° 1, oct. 1946, p. 405-424

MICHON, P. GUILLEMIN, CAYOTTE. — Essai du traitement du cancer de la prostate par implantation d'œstradiol. *Sem. des Hôp. Paris* 17-10-1947, p. 794-797.

MICHON et VYNALEK. — L'emploi du di-éthyl-stilboestrol dans le traitement du cancer de la prostate. *Mém. d'Acad. Chir., séance* 12-12-1945, p. 481.

MUSIANI U. — Action des œstrogènes de synthèse sur la prostate. *J. d'Urologie*, T. 54, n° 5-6, 1948, p. 215-222.

— Congrès de Société Italienne de Chirurgie, oct. 1947.

NESBIT et BAUM. — Traitement endocrinien du cancer de la prostate. Etude clinique et statistique de 1.818 cas. *J. A.M.A.*, CXLIII, 2-8-1950, p. 1.317.

NESBIT et CUMMINGS. — *J. Am. Med. Assoc.*, 1942, CXX, p. 1109-1121.

PALAZZOLI. — Traitement du cancer de la prostate par l'hormonothérapie et castration. *Paris Méd.*, 10-8-45, p. 247.

PATOIR. — Traitements modernes de l'hypertrophie prostatique. *Echo Méd. Nord*, XV, juin 1944, p. 354.

PISANI. — Le nouveau traitement du cancer de la prostate par les œstrogènes. *Minerva chir.*, 1946, t. 1. p. 291-294.

PUGEAT. — Traitement hormonal du cancer de la prostate. *J. de Méd.* Lyon 5-4-1946, p. 271.

QUEUILLE. — *Thèse de Bordeaux* 1950.

RICHARD G. — Traitement du cancer de la prostate par les agents physiques. *Sem. Hôp.* Paris, T. 22, 21-4-1946, p. 640-643.

SANDOT. — *Thèse de Bordeaux* 1946.

SCHENKEN, BURNS, KAHLE. — *J. of. Urologie* XLIII, 1942, p. 99.

SMITH. — Traitement du cancer de la prostate. *J. of Urology*, T. 64, n° 5, nov. 1950, p. 671.

SVEN HULTBERG (Stockholm). — Résultats du traitement radiothérapique du cancer de la prostate. *Acta. Radiologica.* vol. 27, 1946.

TORTIQUE. — *Thèse de Bordeaux* 1949.

TRUC, LAVAL et GUILLAUME. — A propos des cancers prostatique et vésical traités par les œstrogènes de synthèse. *Presse Médicale*, 1-10-1949, p. 876.

VAN DEN BRADEN. — Traitement hormonal du cancer de la prostate. *J. Belge d'Urologie de déc.* 1945, n° 2, p. 77.
— *Sté Inter. d'Urologie de St-Moritz*, 1947, t. 2.

WATTENBERG et ROSE. — *J. of Urology* 1945, T. 53. p. 135.

WELJTLANDT. — Traitement du cancer de la prostate par les œstrogènes. *J. Belge Urologie*, n° 6-8-1946, p. 375-380.

WILDBOLZ (Berne). — Le cancer de la prostate et son traitement hormonal. *Deuts. medizi. Wochens,* vol. 73, 13-8-1948, p. 305-310.

WOLFROMM, COUSIN et SORIN. — Evolution des altérations osseuses sous l'influence du diéthylstilboestrol dans le cancer de la prostate. *Sté Fse d'Urologie,* mars 1947.

TABLE DES MATIÈRES

I. — Introduction 15

II. — Le traitement du cancer de la prostate avant l'hormonothérapie 17

III. — Historique du traitement hormonal 23

IV. — Traitement par les œstrogènes 29

V. — Résultats :

a) sur la morphologie externe 37

b) sur la structure anatomo-pathologique (observations) 45

VI. — Conclusions 63

VII. — Bibliographie 65

VIII. — Table des matières 71